

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Bedah Caesar

2.1.1. Definisi bedah caesar

Secara harfiah, bedah caesar (*Section Caesarea*) berasal dari bahasa Latin yaitu dari kata *Caesarea* yang berarti memotong. Bedah caesar merupakan suatu prosedur pembedahan dengan cara membuat sayatan melalui perut ibu (laparotomi) dan rahim (histerektomi) untuk mengeluarkan bayi. Sayatan dibuat baik secara horizontal maupun vertikal di dalam rahim. Pada beberapa kondisi, kecil kemungkinannya untuk mencoba melahirkan melalui vagina dikehamilan berikutnya (Thapa *et al.* 2012).

2.1.2. Indikasi bedah caesar

Tindakan bedah caesar umumnya dilakukan saat proses melahirkan secara normal tidak memungkinkan untuk dilakukan atau karena terdapat indikasi baik medis maupun nonmedis. Tindakan medis hanya dapat dilakukan jika terjadi masalah yang dapat mengancam nyawa ibu dan janin pada proses kelahiran (Hapsari, 2016). Berdasarkan pelaksanaannya, bedah caesar dapat dibagi menjadi dua yaitu bedah caesar yang terencana (elektif) yang dilakukan terjadwal dengan persiapan dan bedah caesar yang dilakukan dalam kondisi darurat yang sifatnya harus segera dilakukan (*cito*) karena terkait dengan keselamatan ibu dan bayi (Prasetya, 2013).

Keputusan untuk melakukan bedah caesar didasarkan pada pertimbangan keamanan. Namun pada kondisi tertentu, bedah caesar lebih aman untuk ibu dan bayi dari pada persalinan secara normal. Menurut Mayo Clinic Staff (2012), terdapat beberapa pertimbangan dokter dalam memutuskan untuk melakukan operasi sesar yaitu:

- a) Persalinan normal tidak berjalan lancar,
- b) Bayi tidak mendapatkan cukup oksigen,
- c) Bayi berada dalam posisi abnormal,
- d) Bayi kembar, kembar tiga atau lebih,
- e) Ada masalah dengan plasenta pasien,
- f) Ada masalah dengan tali pusar,
- g) Ibu memiliki masalah kesehatan, seperti penyakit jantung yang tidak stabil atau tekanan darah tinggi dan infeksi yang dapat ditularkan kepada bayi selama persalinan pervaginam seperti herpes genital.

2.1.3. Klasifikasi bedah caesar

Terdapat beberapa klasifikasi bedah caesar menurut Setiyowati (2014) yaitu:

a) Bedah Caesar Corporal

Bedah caesar corporal merupakan tindakan insisi pada bagian segmen atas uterus atau korpus uteri. Pembedahan ini dilakukan bila bagian segmen bawah rahim tidak dapat dicapai dengan aman, bayi berukuran besar dengan kelainan letak terutama jika selaput ketuban sudah pecah.

b) Bedah Caesar Ismika atau Profundal.

Bedah Caesar ismika atau profundal merupakan tindakan dengan insisi pada bagian segmen bawah uterus. Teknik ini hampir 99% dipilih dari seluruh kasus bedah sesar karena memiliki beberapa keunggulan seperti kesembuhan lebih baik dan tidak menimbulkan perlekatan.

c) Bedah Caesar yang Disertai Histerektomi.

Bedah Caesar yang disertai histerektomi merupakan tindakan pengangkatan uterus setelah bedah caesar karena atoni uteri yang tidak dapat diatasi dengan tindakan lain, pada miomatousus yang besar dan banyak pada ruptur uteri yang tidak dapat diatasi dengan jahitan.

d) Bedah Caesar Vaginal.

Bedah caesar vaginal merupakan tindakan pembedahan melalui dinding vagina anterior ke dalam rongga uterus.

e) Bedah Caesar Ekstraperitoneal

Bedah caesar ekstraperitoneal merupakan tindakan bedah yang dilakukan tanpa insisi peritoneum dengan mendorong lipatan peritoneum keatas dan kandung kemih ke bawah atau ke garis tengah kemudian uterus dibuka dengan insisi di segmen bawah.

Komplikasi pasca bedah caesar dapat terjadi kapan saja sehingga hendaknya tindakan bedah caesar hanya dilakukan jika sangat diperlukan misalnya saat keadaan janin benar-benar tidak dapat melewati jalan lahir akibat panggul ibu terlalu sempit, janin berukuran terlalu besar, plasenta letak rendah pada keadaan gawat darurat yang butuh persalinan segera. Selain indikasi medis, indikasi sosial juga kerap dikemukakan oleh para ibu hamil untuk sengaja meminta persalinan operasi walaupun tanpa alasan medis yang tepat dengan alasan yang bervariasi, seperti untuk menghindari terjadinya kerusakan pada alat kelamin, ketakutan akan rasa nyeri dan rasa tidak nyaman saat proses persalinan serta jadwal atau waktu kelahiran yang bisa diatur. Hal ini menyebabkan pasien lebih memilih operasi caesar dibanding persalinan normal (Sartika, 2014).

2.2. Infeksi Luka Operasi

2.2.1. Definisi infeksi luka operasi

Infeksi luka operasi (ILO) atau *surgical site infection* (SSI) merupakan infeksi yang terjadi dalam 30 hari pasca operasi pada luka bekas sayatan operasi atau daerah sekitarnya (Muzayyanah *et al*, 2018) serta memiliki salah satu kriteria sebagai berikut (Rahmansyah, 2016; Aryshire & Arran, 2012)

1) Terdapat cairan (pus) atau nanah (purulen) pada luka,

- 2) Organisme dari cairan atau jaringan luka sayatan operasi dapat diisolasi,
- 3) Terdapat minimal satu tanda atau gejala infeksi (timbul rasa nyeri, panas, terjadi pembengkakan, warna kemerahan di sekitar luka operasi, luka sayatan operasi terbuka, dan ditemukan kuman pada hasil kultur, serta terjadi kenaikan nilai sel darah putih dalam darah khususnya netrofil,
- 4) Diagnosis luka operasi oleh dokter.

Kontaminasi bakteri dari lokasi pembedahan dapat berasal dari tim bedah, peralatan bedah maupun lingkungan sekitar yang menyebabkan infeksi luka operasi melalui berbagai cara diantaranya, kerusakan dinding viskus berongga, flora normal yang terdapat di kulit dan teknik pembedahan yang buruk. Tingkat keparahan infeksi dapat dipengaruhi oleh mikroorganisme dan kemampuan untuk tahan atau resisten terhadap fagosit dan juga perusakan intrasel (Sumarningsih *et al*, 2019). Mikroorganisme yang umumnya menyebabkan infeksi luka operasi yaitu flora normal yang terdapat pada kulit seperti bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus koagulase negatif (Staphylococcus epidermidis)*, basil gram negatif, dan *enterococcus* (ASHP, 2013; Sumarningsih *et al*, 2019; Nuraliyah, 2012).

2.2.2. Klasifikasi infeksi luka operasi

Menurut Alsen & Sihombing (2014), berdasarkan definisi infeksi luka operasi dari *Centers for Disease Control (CDC)* dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

2.2.2.1. Infeksi luka operasi insisional superfisialis

Infeksi luka operasi insisional superfisialis terjadi pada lokasi insisi 30 hari pasca operasi yang mengenai kulit dan subkutis lokasi insisi dan ditemukan salah satu dari kriteria berikut:

1. Adanya drainase purulen dari insisi superfiliasis
2. Organisme yang diisolasi dari kultur cairan atau jaringan dari insisi superfiliasis yang diambil secara aseptis
3. ditemukan setidaknya satu dari tanda dan gejala infeksi seperti nyeri, bengkak di sekitar luka, eritema, terasa hangat saat disentuh dan insisi superfiliasis dibuka dengan sengaja oleh ahli bedah, kecuali hasil kulturnya negatif
4. Diagnosa infeksi luka operasi insisi superfiliasis ditegakkan oleh dokter bedah atau dokter yang melakukan pemeriksaan.

Berikut ini merupakan jenis infeksi yang bukan termasuk infeksi luka operasi insisi superfiliasis

1. *Stitch abses* (peradangan minimal dan discharge pada lubang tusukan jarum jahit.
2. Infeksi pada luka episiotomy atau tempat sirkumsisi neonatus.
3. Infeksi pada luka bakar.
4. Infeksi luka operasi insisional yang meluas ke dalam lapisan fascia dan otot.

2.2.2.2. Infeksi luka operasi insisional dalam

Infeksi luka operasi insisional dalam terjadi pada jaringan lunak lokasi operasi yang terjadi dalam 30 hari pasca operasi bila tanpa pemasangan implan prostetik atau terjadi dalam satu tahun bila disertai pemasangan implan. Infeksi ini diakibatkan oleh prosedur operasi atau infeksi yang melibatkan jaringan lunak dalam lokasi insisi misalnya fascia dan otot. Infeksi akan disebut infeksi luka operasi insisional dalam apabila memenuhi salah satu kriteria berikut

1. Terdapat drainase purulen dari insisi dalam tetapi bukan berasal dari komponen organ/spasial tempat operasi.
2. Suatu insisi dalam yang mengalami dehisensi (terbukanya kembali luka operasi yang telah dijahit secara primer) secara spontan atau dengan sengaja dibuka oleh ahli bedah saat pasien mengalami setidaknya salah satu dari gejala dan tanda seperti demam (lebih dari 38°C), nyeri lokal, terasa nyeri saat ditekan, kecuali bila hasil kultur negatif.
3. Suatu abses atau infeksi lainnya yang melibatkan insisi dalam ditemukan pada pemeriksaan langsung, selama operasi, atau pemeriksaan histopatologi atau radiologi.
4. Diagnosa infeksi luka operasi insisi superfiliasis ditegakkan oleh dokter bedah atau dokter yang melakukan pemeriksaan.

2.2.2.3. Infeksi luka operasi organ/spasial

Infeksi luka operasi organ/spasial melibatkan bagian anatomis, selain luka insisi yang dibuka atau dimanipulasi selama operasi. Terdapat lokasi spesifik yang digunakan untuk mengidentifikasi infeksi luka operasi seperti apendektomi dengan abses subdiafragma yang harus dilaporkan sebagai infeksi luka operasi organ intraabdominal. Dapat dikatakan sebagai infeksi luka operasi organ/spasial apabila memenuhi salah satu syarat sebagai berikut

1. Terdapat drainase purulen dari drain yang dipasang melalui luka tusuk yang melalui organ/spasial (tanpa infeksi pada lokasi tusukan).
2. Kuman yang diisolasi dari kultur cairan atau jaringan organ/spasial yang diambil secara aseptis.

3. Suatu abses atau infeksi yang melibatkan organ/spasial pada pemeriksaan langsung, selama operasi, atau melalui pemeriksaan hispatologi atau radiologi.
4. Diagnosa infeksi luka operasi insisi superfiliasis ditegakkan oleh dokter bedah atau dokter yang melakukan pemeriksaan.

2.2.3. Faktor risiko infeksi luka operasi

Terdapat banyak faktor risiko mempengaruhi infeksi luka operasi yang dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik pasien atau operasi sebagai berikut.

Tabel 2.1 Faktor risiko infeksi luka operasi

Klasifikasi	Faktor Risiko
Pasien	Usia Status gizi (keadaan gizi buruk) Obesitas (>20% berat badan ideal) Diabetes melitus Merokok Infeksi yang terjadi sebelum operasi di tempat selain lokasi operasi Kolonisasi mikroorganisme Imunosupresan (steroid atau obat imunosupresan lain)
Operasi	Lama tinggal di rumah sakit sebelum operasi Lama swab operasi Antiseptis kulit Pencukuran rambut sebelum operasi Persiapan kulit sebelum operasi Lama operasi Antibiotik profilaksis Ventilasi ruang operasi Sterilisasi instrumen yang tidak memadai Benda asing di daerah pembedahan Saluran pembedahan Teknik bedah termasuk hemostasis yang tidak baik, penutupan luka yang buruk, trauma jaringan Hipotermia pasca operasi

Sumber: SIGN (2014), Wardoyo *et al* (2014)

Penyesuaian risiko didasarkan pada tiga faktor risiko utama, yaitu sebagai berikut.

2.2.3.1. Skor American Society of Anesthesiologists (ASA)

American Society of Anesthesiologists (ASA) menggambarkan kondisi kesehatan pasien sebelum operasi berdasarkan angka sebagai berikut.

Tabel 2.2 Skor ASA

Skor ASA	Status fisik
1	Pasien sehat normal
2	Pasien dengan penyakit sistemik ringan
3	Pasien dengan penyakit sistemik berat yang membatasi aktivitas, tetapi tidak lumpuh
4	Pasien dengan penyakit sistemik berat yang merupakan ancaman konstan terhadap kehidupan
5	Pasien yang kritis, tidak memiliki harapan hidup, diperkirakan hanya dapat bertahan sekitar 24 jam dengan atau tanpa operasi

Sumber: SIGN (2014), Kemenkes (2011)

2.2.3.2. Klasifikasi kelas operasi

Profilaksis bedah direkomendasi terbatas pada operasi bersih seperti perbaikan aneurisma aorta perut atau fiksasi terbuka dari fraktur tertutup serta pada operasi bersih-kontaminasi seperti operasi caesar dan trauma wajah (SIGN, 2014).

Tabel 2.3 Klasifikasi kelas operasi

Kelas Operasi	Definisi	Penggunaan Antibiotik
Operasi Bersih	Operasi yang dilakukan pada daerah dengan kondisi pra bedah tanpa infeksi, tanpa membuka traktus (respiratorius, gastrointestinal, urinarius, bilier), operasi terencana, atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup.	Kelas operasi bersih terencana umumnya tidak memerlukan antibiotik profilaksis kecuali pada beberapa jenis operasi, misalnya mata, jantung, dan sendi.
Operasi Bersih-Kontaminasi	Operasi yang dilakukan pada traktus (digestivus, bilier, urinarius, respiratorius, reproduksi kecuali ovarium) atau	Pemberian antibiotik profilaksis pada kelas operasi bersih

	operasi tanpa disertai kontaminasi yang nyata.	kontaminasi perlu dipertimbangkan manfaat dan risikonya karena bukti ilmiah mengenai efektivitas antibiotik profilaksis belum ditemukan.
Operasi Kontaminasi	Operasi yang membuka saluran digestivus, saluran bilier, saluran urinarius, saluran respiratorius hingga orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium atau operasi tanpa pencemaran nyata (<i>Gross Spillage</i>).	Kelas operasi kontaminasi memerlukan antibiotik terapi (bukan profilaksis)
Operasi Kotor	Operasi pada perforasi saluran digestivus, saluran urogenital atau saluran respiratori yang terinfeksi ataupun operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bacterial). Dapat pula dilakukan pada luka terbuka lebih dari 4 jam setelah kejadian atau terdapat jaringan nonvital yang luas atau nyata kotor.	Kelas operasi kotor memerlukan antibiotik terapi.

Sumber: Kemenkes (2011)

2.2.3.3. Lama rawat inap sebelum operasi

Lama rawat inap selama 3 hari atau lebih sebelum operasi dapat meningkatkan kejadian infeksi luka operasi.

Selain tiga faktor utama di atas, terdapat beberapa faktor risiko lain yang juga dapat meningkatkan kejadian infeksi luka operasi yang disebutkan dalam Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik No. 2406 Tahun 2011, yaitu:

2.2.3.4. Komorbiditas

Komorbiditas atau penyakit penyerta yang diderita pasien juga menjadi faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian infeksi luka operasi. Komorbiditas tersebut diantaranya adalah diabetes melitus, hipertensi, hipertiroid, gagal ginjal, dan lupus.

2.2.3.5. Indeks Risiko

Indeks risiko kejadian infeksi luka caesar dapat dihitung melalui dua komorbiditas (skor ASA>2) dan lama operasi sebagai berikut.

Tabel 2.4 Indeks risiko

Indeks risiko	Definisi
0	Tidak ditemukan faktor risiko
1	Ditemukan 1 faktor risiko
2	Ditemukan 2 faktor risiko

Sumber: Kemenkes (2011)

2.2.3.6. Pemasangan Implan

Pemasangan implan yang dilakukan pada setiap tindakan operasi dapat meningkatkan kejadian infeksi luka operasi.

Kemungkinan kejadian infeksi luka operasi dapat dinyatakan dalam bentuk persentase berdasarkan kelas operasi dan indek risiko.

Tabel 2.5 Persentase kemungkinan infeksi luka operasi berdasarkan kelas operasi dan indeks risiko

Kelas operasi	Indeks risiko		
	0	1	2
Bersih	1,0%	2,3%	5,4%
Bersih-Kontaminasi	2,1%	4,0%	9,5%
Kontaminasi/Kotor	3,4%	6,8%	13,2%

Sumber: Kemenkes (2011)

2.3. Antibiotik

2.3.1. Definisi Antibiotik

Antibiotik pertama kali ditemukan di London, Inggris pada tahun 1928 oleh seorang sarjana bernama Dr. Alexander Flemming. Antibiotik yang ditemukan untuk pertama kalinya tersebut yaitu antibiotik golongan Penisilin. Secara harfiah, istilah antibiotik berasal dari bahasa Yunani yaitu terdiri dari kata *anti* yang artinya “menangkal” dan kata *bios* yang artinya “hidup”. Secara garis besar

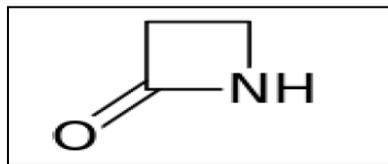
antibiotik dapat diartikan sebagai golongan senyawa alami maupun sintetis yang dapat menekan atau menghentikan suatu proses biokimia di dalam organisme khususnya pada proses infeksi oleh bakteri (Etebu & Ibemologi, 2016; Kemenkes, 2011)

2.3.2. Penggolongan Antibiotik

Secara umum, antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur molekul, mekanisme kerja dan spektrum aktivitas. Adapun pengklasifikasian lain yaitu berdasarkan rute pemberian (injeksi, oral dan topikal) (Etebu & Ibemologi, 2016).

2.3.2.1. Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia

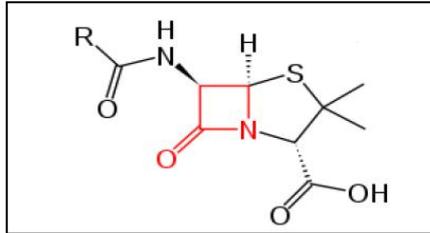
1. Beta laktam



Gambar 2.1 Struktur kimia cincin beta laktam

Antibiotik beta laktam memiliki cincin 3 karbon dan 1 nitrogen yang sangat reaktif dengan cara mengganggu protein penting dalam sintesis dinding sel bakteri yaitu enzim protein pengikat penisilin (PBP) yang bertanggung jawab untuk menghubungkan unit peptida selama sintesis peptidoglikan. Antibiotik beta laktam akan berikatan dengan enzim PBP sehingga mengganggu sintesis peptidoglikan yang menyebabkan lisis dan kematian sel. Antibiotik dari kelas β -laktam yang sering dikenal yaitu Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, dan Karbapenem (Etebu & Ibemologi, 2016).

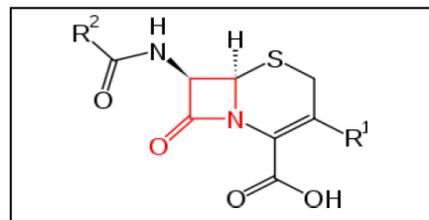
1) Penisilin



Gambar 2.2 Struktur kimia penisilin

Penisilin adalah salah satu senyawa β -laktam yang mengandung nukleus cincin asam 6-aminopenicillanic (lactam plus thiazolidine) dan rantai samping cincin lainnya. Sebagian besar senyawa penisilin memiliki nama berakhiran -cillin. Antibiotik yang tergolong dalam kelompok Penicillin antara lain Penisilin G, Penisilin V, Oksasilin (Dicloksasilin), Metisilin, Nafsilin, Ampisilin, Amoksisilin, Karbenisilin, Piperasilin, Mezlosilin dan Tikarsilin (Etebu & Ibemologi, 2016).

2) Sefalosporin



Gambar 2.3 Struktur kimia sefalosporin

Pada tahun 1945, Guisepe Brotzu mengisolasi kelompok antibiotik ini dari jamur *Cephalosporium acremonium* untuk pertama kalinya dan kemudian dipatenkan oleh Edward Abraham. Sefalosporin memiliki struktur dan mekanisme kerja yang mirip dengan penisilin. Golongan sefalosporin merupakan

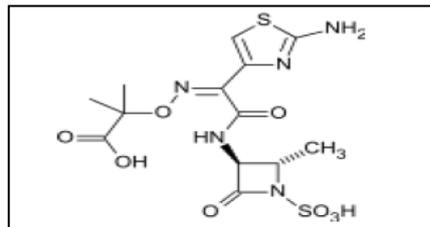
sepertiga dari semua antibiotik yang diresepkan dan dikelola oleh Skema Kesehatan Nasional di Inggris. Sefalosporin mengandung 7 nukleus asam aminocephalosporanic dan rantai samping yang mengandung cincin 3,6-dihydro-2 H-1,3-thiazane. Penggunaan sefalosporin kerap digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri dan penyakit yang ditimbulkan dari Penisilinase, Staphylococci dan Streptococci yang rentan terhadap Metisilin, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Enterobacter aerogenes* dan beberapa Neisseria (Etebu & Ibemologi, 2016).

Sefalosporin terbagi menjadi generasi I hingga generasi V berdasarkan organisme target dan semakin efektif melawan patogen Gram-negatif. Berbagai rantai samping yang dimiliki sefalosporin memungkinkan dirinya untuk melekat pada protein pengikat penisilin (PBP) yang berbeda, menghindari sawar otak, melawan kerusakan oleh penisilinase yang memproduksi strain bakteri dan mengionisasi untuk memudahkan masuk ke dalam sel bakteri Gram negatif (Etebu & Ibemologi, 2016).

3) Monobaktam

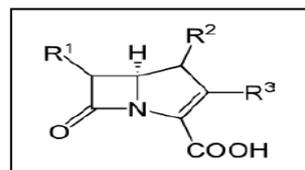
Monobaktam pertama kali ditemukan oleh Skyes dan rekan kerjanya yang diperoleh dari bakteri *Chromobacteriu violaceum*. Monobaktam merupakan golongan dari senyawa β -laktam namun tidak seperti kebanyakan β -laktam lain karena cincin β -laktam yang ada pada monobaktam berdiri sendiri dan tidak menyatu dengan cincin lainnya. Salah satu

antibiotik monobaktam yang tersedia secara komersial adalah Aztreonam yang memiliki spektrum kerja yang sempit. Aztreonam hanya aktif terhadap bakteri aerob Gram-negatif seperti *Neisseria* dan *Pseudomonas* dan tidak efektif terhadap bakteri anaerob Gram positif, sehingga digunakan untuk mengobati penyakit pneumonia, sepsis dan infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh kelompok bakteri tersebut. Monobaktam biasanya digunakan sebagai injeksi dan inhaler (Etebu & Ibemologi, 2016).



Gambar 2.4 Struktur kimia monobaktam

4) Karbapenem



Gambar 2.5 Struktur kimia karbapenem

Karbapenem ditemukan pada tahun 1976 karena munculnya β -laktamase pada bakteri yang mengakibatkan resistensi bakteri terhadap penisilin. Pada saat itu, bakteri *Streptomyces clavuligerus* Gram-positif memproduksi asam olivanat yang mampu menghambat β -laktamase tetapi secara kimiawi tidak stabil dan tidak dapat dengan mudah

menembus sel bakteri. Kemudian dua inhibitor β -laktamase superior ditemukan yaitu asam klavulanat yang diperoleh juga dari *S. clavuligerus* dan thienamycin yang diisolasi dari *Streptomyces cattleya* (Etebu & Ibemologi, 2016).

Tienamisin dianggap sebagai "carbapenem" pertama dan berfungsi sebagai standar untuk setiap carbapenem lainnya. Karbapenem memiliki kemampuan menahan aksi hidrolitik enzim β -laktamase serta memiliki spektrum aktivitas terluas dan potensi terbesar melawan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Akibatnya, mereka sering disebut "antibiotik pilihan terakhir" dan diberikan ketika pasien dengan infeksi menjadi sakit parah atau diduga menyembunyikan bakteri resisten. Contoh karbapenem antara lain sebagai berikut (Etebu & Ibemologi, 2016):

a) Imipenem

Spektrum luas yang efektif melawan patogen aerob dan anaerob, biasanya diberikan secara oral dan aktif dalam konsentrasi rendah, dengan efek samping alergi minimal.

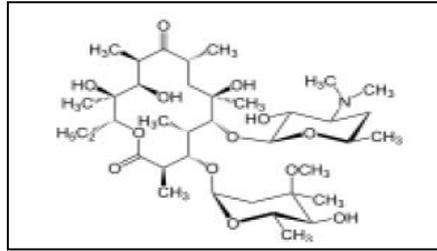
b) Meropenem

Spektrum luas yang efektif terhadap basil Gram-negatif non fermentasi khususnya terhadap infeksi yang didapat.

c) Ertapenem

Spektrum luas dengan aktivitas terbatas terhadap basil Gram-negatif non fermentatif.

2. Makrolida



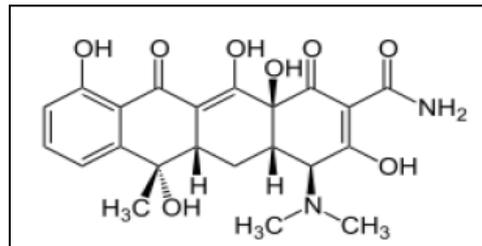
Gambar 2.6 Struktur kimia makrolida

Antibiotik ini pertama kali ditemukan dan diisolasi pada tahun 1952 oleh J. M. McGuire sebagai produk metabolisme dari tanah yang mendiami jamur *Saccharopolyspora erythraea*, yang milik genus *Saccharopolyspora* dari bakteri actinomycetes. Karakteristik dari makrolida yaitu memiliki 14-, 15-, atau 16- cincin makrosiklik laktosa dengan gula deoksi L-cladinose dan D-desosamine yang melekat pada dirinya. Makrolida memiliki spektrum kerja antibiotik yang lebih luas daripada Penisilin dan sering diberikan kepada pasien yang memiliki riwayat alergi terhadap Penisilin (Etebu & Ibemologi, 2016).

Makrolida memiliki kemampuan membunuh atau menghambat mikroorganisme dengan cara menghambat sintesis protein bakteri melalui pengikatan ribosom bakteri serta mencegah terjadinya penambahan asam amino ke rantai polipeptida selama sintesis protein. Biasanya dokter merekomendasikan pemberian makrolida dalam dosis rendah. Hal ini dikarenakan makrolida memiliki kecenderungan mengalami penumpukan di dalam tubuh dan berpotensi menyebabkan peradangan. Akibatnya, walaupun secara umum makrolida memiliki spektrum luas, beberapa

spesies bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* resisten terhadap antibiotik ini. Contoh antibiotik yang termasuk dalam kelompok antibiotik ini yaitu Erythromycin, Azithromycin dan Klarithromycin (Etebu & Ibemologi, 2016).

3. Tetrasiklin



Gambar 2.7 Struktur kimia tetrasiklin

Benjamin Duggar pada tahun 1945 berhasil menemukan salah satu anggota Tetrasiklin dari bakteri tanah yang berasal dari genus *Streptomyces* yaitu chlorotetracycline (Aureomycin). Penamaan Tetrasiklin mudah dikenal karena memiliki akhiran "-cycline". Tetrasiklin memiliki empat cincin hidrokarbon. Menurut sejarah, golongan antibiotik ini dikelompokkan ke dalam berbagai generasi berdasarkan metode sintesis dimana generasi pertama diperoleh melalui biosintesis yaitu Tetrasiklin, Klorteteksilil, Oksitetrasiklin dan Demeklosiklin. Generasi kedua seperti Doksisisiklin, Limesiklin, Meklosiklin, Metasiklin, Minosiklin, dan Rolitetrasiklin yang merupakan turunan dari semi sintesis. Sedangkan generasi ketiga diperoleh dari sintesis total seperti Tigesiklin (Etebu & Ibemologi, 2016).

Target aksi dari antibiotik ini adalah ribosom bakteri. Tetrasiklin bekerja dengan cara mengganggu

penambahan asam amino ke rantai polipeptida pada saat sintesis protein dalam organel bakteri. Pasien disarankan untuk mengonsumsi Tetrasiklin setidaknya dua jam sebelum atau sesudah makan untuk penyerapan yang lebih baik. Pemakaian untuk semua jenis tetrasiklin direkomendasikan untuk pasien di atas delapan tahun karena telah terbukti dapat menyebabkan perubahan warna gigi di antara pasien di bawah usia. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mengobati malaria, kaki gajah dan parasit amuba (Etebu & Ibemologi, 2016).

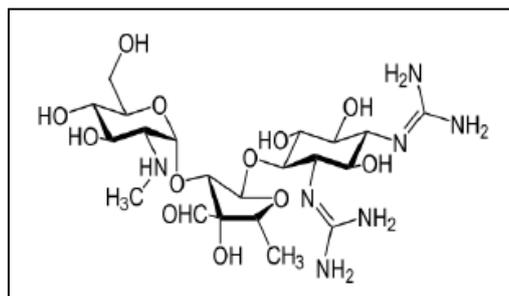
4. Kuinolon

Pada awal tahun enam puluhan dalam proses pencarian obat antimalaria oleh para ilmuwan, Kuinolon pertama kali ditemukan sebagai Asam Nalidiksat yang dianggap sebagai pengotor dalam pengembangan kina. Asam nalidiksat memiliki kemampuan mengganggu replikasi dan transkripsi DNA pada bakteri. Kemudian dari senyawa tersebut dikembangkan menjadi dua kelompok utama yaitu Kuinolon dan Naftiridon yang meliputi Sinoksasin, Norfloksasin, Ofloksasin, Siproploksasin, Temafloksasin, Sparfloksasin, Asam Nalidiksat, Asam Enoksasin, dll. Penamaan golongan antibiotik ini sering dikenal dengan imbuhan –oksasin. Struktur kimia dari kuinolon umumnya terdiri dari dua cincin. Namun, generasi terbaru memiliki struktur cincin tambahan yang memungkinkan mereka untuk memperluas spektrum pada beberapa bakteri, terutama bakteri anaerob yang sampai saat ini resisten terhadap Kuinolon. Modifikasi dalam struktur dasar Kuinolon dilaporkan meningkatkan ketersediaan hayati dan meningkatkan spektrum aktivitas dan potensi mereka seperti dalam pengobatan

infeksi saluran kemih, sistemik dan saluran pernapasan (Etebu & Ibemologi, 2016).

5. Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan senyawa gula 3-amino yang dihubungkan melalui ikatan glikosidik. Golongan aminoglikosida yang pertama kali ditemukan pada tahun 1943 adalah streptomisin yang diperoleh dari isolasi tanah *Actinomycetes*. Streptomisin telah banyak digunakan terhadap penyakit pes, tularemia dan agen penyebab tuberkulosis pada manusia, salah satunya *Mycobacterium tuberculosis* (Etebu & Ibemologi, 2016).

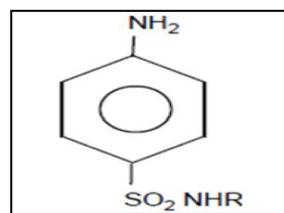


Gambar 2.8 Struktur kimia aminoglikosida (Streptomisin)

Aminoglikosida memiliki spektrum aktivitas yang luas. dengan kemampuan menghambat sintesis protein pada bakteri dengan cara mengikat ke salah satu subunit ribosom yang efektif terhadap bakteri batang aerob Gram-negatif dan bakteri Gram-positif tertentu. Terlepas dari efektivitasnya terhadap beragam infeksi, streptomisin ternyata sangat toksik bagi manusia sehingga hal ini mengharuskan pencarian aminoglikosida lain yang masih akan efektif melawan bakteri dengan toksisitas yang rendah. Pencarian tersebut menghasilkan penemuan antibiotik seperti

Gentamisin, Neomsin, Tobramisin dan Amikasin. Toksisitas Gentamisin lebih rendah dan banyak digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri batang Gram-negatif seperti *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Shigella* dan *Salmonella*. Tobramisin digunakan secara khusus dalam mengobati infeksi *Pseudomonas* pada pasien fibrosis kistik (Etebu & Ibemologi, 2016).

6. Sulfonamid



Gambar 2.9 Struktur kimia sulfonamide

Sulfonamid bekerja dengan cara menghambat bakteri Gram-positif dan Gram-negatif seperti *Nocardia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis* dan beberapa Protozoa serta banyak digunakan dalam pengobatan berbagai infeksi termasuk tonsilitis, septikemia, meningitis meningokokus, disentri basiler dan beberapa infeksi saluran kemih. Selain itu, ada studi yang telah menunjukkan kemampuan lain dari Sulfonamid yaitu dapat menghambat agen sel kanker (Etebu & Ibemologi, 2016).

Secara umum, Sulfonamid dianggap sebagai bakteriostatik dibandingkan bakterisidal. Namun, sulfonamida dapat menjadi bakterisidal apabila konsentrasinya cukup tinggi atau jika adanya konsentrasi sulfonamid disertai dengan kondisi lingkungan lain yang

tidak menguntungkan bagi bakteri. Kondisi yang tidak menguntungkan seperti kultur dan suhu yang buruk, antibodi, adanya produk proteolitik beracun, dan sebagainya. Pemberian Sulfonamid direkomendasikan dilakukan secara hati-hati karena memiliki efek sampingnya dan toksisitas seperti gangguan saluran kemih, anemia hemolitik, porfiria, dan reaksi hipersensitivitas (Etebu & Ibemologi, 2016).

2.3.2.2. Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik dapat digolongkan sebagai berikut.

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri

Sel-sel bakteri harus mensintesis peptidoglikan agar dapat tetap hidup. Peptidoglikan atau sering disebut murein adalah lapisan kaku yang membungkus Sebagian besar sel bakteri yang berfungsi melindungi sel-sel bakteri dari tekanan osmotik lingkungan. Peptidoglikan memiliki derajat ikatan peptida yang saling berhubungan yang disebut β -(1-4)-N-asetil Hexosamine. Dalam sintesis dinding sel, terdapat protein penting yaitu enzim protein pengikat penisilin atau PBP (transglikosilase dan transpeptidase) yang memiliki peran yang sangat penting dengan menambahkan pentapeptida disakarida untuk memperluas untaian glikan dari molekul peptidoglikan yang ada dan juga ikatan silang unit peptidoglikan yang belum matang (Etebu & Ibemologi, 2016).

Antibiotik yang dapat memblokir ikatan silang unit peptidoglikan dengan menghambat pembentukan ikatan peptida yang dikatalisis oleh PBP antara lain β -laktam (Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, Karbapenem, inhibitor β -laktam), Polimiksin, Aztreonam, Basitrasin,

dan Vankomisin (Kemenkes, 2011; Etebu & Ibemologi, 2016; Moore, 2015)

a. Antibiotik β -laktam (Kemenkes, 2011)

Antibiotik golongan β -laktam memiliki ciri khas berupa struktur cincin β -laktam seperti Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, Karbapenem, dan inhibitor β -laktamase. Umumnya antibiotik β -laktam memiliki sifat bakterisidal dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram-positif dan negatif. Antibiotik β -laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

1) Penisilin

Pengklasifikasian antibiotik golongan Penisilin dapat didasarkan pada spektrum aktivitasnya seperti pada tabel berikut.

Tabel 2.6 Antibiotik golongan penisilin

Golongan	Contoh	Aktivitas
Penisilin G dan Penisilin V	Penisilin G dan Penisilin V	Sangat aktif terhadap kokus Gram positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penisilinase atau β -laktamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S. aureus</i> .
Penisilin yang resisten terhadap β -laktamase atau Penisilinase	Metisilin, Nafsilin, Oksasilin, Kloksasilin, dan Diklosasilin	Obat pilihan utama untuk terapi <i>S. aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang sensitive terhadap penisilin G.
Aminopenisilin	Ampisilin, Amoksisilin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, juga mencakup bakteri Gram-negatif seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> ,

Karboksipenisilin	Karbenisilin, Tikarsilin	dan <i>Proteus mirabilis</i> . Obat-obat ini sering diberikan bersama inhibitor β -laktamase (Asam Klavulanat, Sulbaktam, Tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh betalaktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini. Antibiotik untuk <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , dan <i>Proteus</i> . Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding Ampisilin terhadap kokus Gram-positif dan kurang aktif dibanding Piperasilin dalam melawan <i>Pseudomonas</i> . Golongan ini dirusak oleh β -laktamase.
Ureidopenislin	Mezlosilin, Azlosilin, dan Piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gram negative lainnya. Golongan ini dirusak oleh β -laktamase.

Sumber: (Kemenkes, 2011)

Tabel 2.7. Parameter farmakokinetik untuk beberapa penisilin

Obat	Rute Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Eksresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal Ginjal
Penisislin alami				
Penisislin G	im, iv	0,5	79-85	Ya
Penisislin V	po	0,5	20-40	Ya
Penisilin Anti-stafilokokus (resisten penisilinase)				
Nafisilin	im, iv	0,8-1,2	31-38	Tidak
Oksasilin	im, iv	0,4-0,7	39-66	Tidak
Kloksasilin	po	0,5-0,6	49-70	Tidak
Diklosasilin	po	0,6-0,8	35-90	Tidak
Aminopenisilin				
Ampisilin	po, im, iv	1,1-1,5	40-92	Ya
Amoksisilin	po	1,4-2,0	86	Ya
Penisilin Anti-pseudomonas				
Karbenisilin	po	0,8-1,2	85	Ya
mezlosilin	im, iv	0,9-1,7	61-69	Ya
Piperasilin	im, iv	0,8-1,1	74-89	Ya
Tikarsilin	im, iv	1,0-1,4	95	Ya

Sumber: (Kemenkes, 2011)

2) Sefalosporin

Mekanisme kerja antibiotik golongan Sefalosporin serupa dengan Penisilin. Pengklasifikasian Sefalosporin didasarkan pada generasinya sebagai berikut.

Tabel 2.8 Antibiotik golongan sefalosporin

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Sefaleksin, Sefalotin, Sefazolin, Sefradin, Sefadroksil	Antibiotik yang efektif terhadap Gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.
II	Sefaklor, Sefamandol, Sefuroksim, Sefoksitin, Sefotetan, Sefmetazol, Sefprozil.	Aktivitas antibiotik Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi I.
III	Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefiksim, Sefoperazon, Seftizoksim, Sefpodoksim, Moksalaktam	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding generasi I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi betalaktamase. Seftazidim dan Sefoperazon juga aktif terhadap <i>P. aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi III lainnya terhadap kokus Gram-positif.
IV	Sefepim, sefpirom	Aktivitas lebih luas dibanding generasi III dan tahan terhadap beta laktamase.

Sumber: (Kemenkes, 2011)

Tabel 2.9 Parameter farmakokinetik untuk beberapa Sefalosporin

Obat	Rute Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Eksresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal Ginjal
Generasi I				
Sefadroksil	po	1,2-2,5	70-90	Ya
Sefazolin	im, iv	1,5-2,5	70-95	Ya
Sefaleksin	po	1,0	95	Ya

Sefapirin	im, iv	0,6	50-70	Ya
Sefradin	po	0,7	75-100	Ya
Generasi II				
Sefaklor	po	0,6-0,9	60-85	Ya
Sefamandol	im, iv	0,5-1,2	100	Ya
Sefmetazol	iv	1,2-1,5	85	Ya
Sefonisid	im, iv	3,5-4,5	95-99	Ya
Sefotetan	im, iv	2,8-4,6	60-91	Ya
Sefotaksim	im, iv	0,7-1,0	85	Ya
Sefprozil	po	1,2-1,4	64	Ya
Sefuroksim	im, iv	1,1-1,3	95	Ya
Sefuroksim aksetil	po	1,1-1,3	52	Ya
Generasi III				
Sefdinir	po	17	18	Ya
Sefepim	im, iv	2,0	70-99	Ya
Sefiksim	Po	2,3-3,7	50	Ya
Sefoperazon	im, iv	2,0	20-30	Tidak
Sefotaksim	im, iv	1,0	40-60	Ya
Sefpodoksim peoksetil	po	1,9-3,7	40	Ya
Seftazidim	im, iv	1-9	80-90	Ya
Seftibuten	po	1,5-2,8	57-75	Ya
Seftizoksim	im, iv	1,4-1,8	57-100	Ya
Seftriakson	im, iv	5,8-8,7	33-67	Tidak
Karbapenem				
Imipenem	im, iv	1,0	50-70	Ya
silastatin				
Meropenem	iv	1,0	79	Ya
Monobaktam				
Aztreinam	im, iv	2,0	75	Ya
Generasi IV				
Seftazidim	im, iv	1,9	NA	NA
Sefepim	im	2,0	NA	NA

Sumber: (Kemenkes, 2011)

3) Monobaktam (β -laktam monosiklik)

Antibiotik monobaktam aktif terhadap bakteri Gram-negatif dan resisten terhadap beta laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* dan gonokokus. Rute pemberian yang efektif untuk antibiotik monobaktam adalah secara parenteral dan terdistribusi baik ke seluruh tubuh termasuk cairan serebrospinal. Waktu paruh monobaktam selama 1,7 jam dan sebagian besar

obat diekskresi utuh melalui urin. Contoh antibiotik Monobaktam adalah Aztreonam.

4) Karbapenem

Obat yang termasuk antibiotik karbapenem yaitu Imipenem, Meropenem dan Doripenem. Ketiga obat tersebut sangat tahan terhadap β -laktamase. Karbapenem dikenal sebagai antibiotik lini ketiga dengan aktivitas yang lebih luas dibandingkan sebagian besar β -laktam lain. Spektrum aktivitas Karbapenem yaitu menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Mual, muntah, dan kejang merupakan efek samping yang paling sering terjadi jika diberikan dalam dosis tinggi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi yang sama dengan imipenem, namun lebih jarang menyebabkan kejang (Kemenkes, 2011).

5) Inhibitor β -laktamase

Asam klavulanat, Sulbaktam, dan Tazobaktam adalah golongan inhibitor β -laktamase. Menonaktifkan β -laktamase adalah cara inhibitor β -laktamase untuk melindungi antibiotik β -laktam. Asam klavulanat merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat β -laktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel.

Dalam hal pemberian, inhibitor β -laktamase dikombinasi dengan Amoksisilin untuk peroral dan dengan Tikarsilin untuk pemberian parenteral.

Sedangkan Sulbaktam dikombinasi dengan Ampisilin untuk penggunaan parenteral dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. aureus* penghasil β -laktamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibandingkan dengan klavulanat sebagai inhibitor β -laktamase. Tazobaktam dikombinasi dengan Piperasilin untuk penggunaan parenteral. Inhibitor β -laktamase diekskresi melalui ginjal dengan waktu paruh yang memanjang dengan kombinasi ini (Kemenkes, 2011).

b. Basitrasin

Basitrasin merupakan kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin A. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Bentuk sediaan yang tersedia untuk basitrasin yaitu salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, basitrasin sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Basitrasin dapat bersifat nefrotoksik apabila masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Kemenkes, 2011).

c. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin

hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap Vankomisin. Rute pemberian Vankomisin adalah secara intravena dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi adalah efek sampingnya yang dapat ditimbulkan dari vankomisin (Kemenkes, 2011).

2. Merusak struktur atau fungsi membran sel

Golongan antibiotik yang memiliki mekanisme kerja merusak membran sel bakteri bekerja secara spesifik pada kelompok mikroba berdasarkan perbedaan jenis lipid dalam membran sel mereka. Sebagai contoh, Daptomycin bekerja dengan mendepolarisasi membran yang tergantung kalsium. Hal tersebut mengarah pada penghentian sintesis makromolekul dan mengganggu membran seluler pada bakteri. Polimiksin menyebabkan disintegrasi membran sel bakteri dengan secara efektif mengikat bagian lipid dari lipopolisakarida dalam sel bakteri (Kemenkes, 2011; Etebu & Ibemologi, 2016).

3. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein

a. Menghambat ribosom sub unit 30s

Mekanisme kerja dari Inhibitor ribosom 30s pada prinsipnya bekerja adalah dengan cara menghalangi akses aminoasil-tRNA ke ribosom (Kemenkes, 2011; moore, 2015; Etebu & Ibemologi, 2016).

1) Aminoglikosida

Aminoglikosida bekerja dengan menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Aminoglikosida memiliki indeks terapi sempit dan efek samping berupa toksisitas yang serius pada pendengaran dan ginjal (khususnya pada pasien anak dan usia lanjut) dan blockade neuromuscular (jarang terjadi).

Tabel 2.10 Karakteristik aminoglikosida

Obat	Waktu Paruh (jam)	Kadar Terapeutik Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar Toksik Serum ($\mu\text{g/ml}$)
Streptomisin	2-3	25	50
Neomisin	3	5-10	10
Kanamisin	2,0-2,5	8-16	35
Hentamisin	1,2-5,0	4-10	12
Tobramisin	2,0-3,0	4-8	12
Amikasin	0,8-2,8	8-16	35
Netilmisin	2,0-2,5	0,5-10	16

Sumber: (Kemenkes, 2011)

2) Tetraksiklin

tetraksiklin bekerja pada spectrum luas sehingga mampu menghambat berbagai bakteri Gram positif dan Gram negatif baik aerob maupun anaerob serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria.

Tabel 2.11 Karakteristik tetraksiklin

Obat	Rute Pemakaian	Waktu Paruh Serum (jam)	Ikatan Protein Serum (%)
Tetraksiklin HCl	po, iv	8	25-60
Klostetrasiklin HCl	po, iv	6	40-70
Oksitetrasiklin HCl	po, iv	9	20-35
Demeklosiklin HCl	po	12	40-90
Metasiklin HCl	po	13	75-90
Doksisiklin	po, iv	18	25-90
Minosiklin HCl	po, iv	16	70-75

Sumber: (Kemenkes, 2011)

b. Menghambat ribosom sub unit 50s

1) Makrolida (Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin, dan Roksitromisin)

Selain aktif bekerja terhadap bakteri Gram-positif, Makrolida juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun Azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dan Klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi Azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. pylori*.

2) Kloramfenikol

Kloramfenikol tergolong ke dalam antibiotik yang memiliki spektrum luas dengan aktif menghambat bakteri Gram-positif dan Gram-negatif aerob dan anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma. Kloramfenikol memiliki efek samping berupa supresi sumsum tulang belakang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan munculnya ruam.

3) Klindamisin

Antibiotik ini memiliki efek samping berupa diare dan enterokolitis pseudomembranosa. Klindamisin tidak dapat menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*. Namun, mampu

menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob.

4) Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang dapat menghambat bakteri Gram positif dan beberapa Gram negatif. Bentuk sediaan mupirosin tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% topikal untuk lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. aureus* atau *S. pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal. Efek samping yang dapat muncul dari penggunaan antibiotik ini yaitu iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

5) Spektinomisin

Rute pemberian yang digunakan untuk diberikan Spektinomisin adalah secara intramuskular. Spektinomisin dikenal penggunaannya sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi gonore faring. Efek samping yang dapat muncul dalam penggunaan antibiotik ini berupa nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

4. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme asam nukleat

Antibiotik yang memiliki mekanisme menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme asam nukleat adalah trimetoprim dan sulfonamid (bakteriostatik). Kombinasi antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol memiliki kemampuan menghambat sebagian besar

patogen pada saluran kemih seperti *S. aureus*, *Staphylococcus* koagulase negatif, *Streptococcus hemolyticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. carinii* kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp*.

5. Mempengaruhi sintesis dan metabolisme asam nukleat
Dalam menghambat sintesis asam nukleat, antibiotik bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA contohnya Kuinolon (Asam nalidixat dan Fluorokuinolon), Metronidazole dan Nitrofurantoin, serta menghambat sintesis RNA seperti Rifampisin.
6. Menghambat sintesis asam mikolat, seperti Isoniazid.

2.3.3. Prinsip Penggunaan Antibiotik Bijak (Kemenkes, 2011)

1. Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spectrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
3. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*).
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada

penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limited*).

5. Pemilihan jenis antibiotik harus berdasar pada:
 - a. Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.
 - b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.
 - c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
 - d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
 - e. *Cost effective*: obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.
6. Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut:
 - a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak.
 - b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
 - c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.
 - d. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*team work*).
 - e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotic secara bijak yang bersifat multi disiplin.
 - f. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.
 - g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

2.4. Antibiotik Profilaksis

2.4.1. Definisi Antibiotik Profilaksis

Profilaksis merupakan istilah yang mengacu pada pencegahan infeksi yang dapat ditandai sebagai profilaksis primer, profilaksis sekunder, atau eradikasi (pemberantasan). Profilaksis primer mengarah pada pencegahan infeksi awal. Profilaksis sekunder mengacu pada pencegahan kekambuhan atau infeksi yang sudah ada sebelumnya aktif kembali. Sedangkan eradikasi mengacu pada pemberantasan atau penghapusan organisme penyebab infeksi sehingga mencegah terjadinya perkembangan infeksi (ASHP, 2013).

Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan sebelum, saat dan 24 jam setelah pembedahan pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi. Pemberian antibiotik profilaksis memiliki tujuan untuk mencegah terjadinya infeksi pada luka operasi. Diharapkan pada saat operasi, antibiotik yang ada pada jaringan target operasi telah mencapai kadar optimum yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Kemenkes, 2011).

Penggunaan antibiotik profilaksis terbukti secara signifikan dapat mengurangi risiko infeksi pasca bedah caesar. Hasil tersebut bergantung pada pemilihan jenis antibiotik, rute pemberian, waktu dan durasi pemberian yang tepat dan sesuai dengan kontaminasi bakteri pada prosedur bedah yang terkait. Ketidaktepatan penggunaan antibiotik profilaksis bukan hanya dapat meningkatkan risiko infeksi, namun juga berpotensi meningkatkan risiko resistensi bakteri, biaya yang dikeluarkan, lama tinggal dan jumlah kunjungan rumah sakit (Ongom & Kijjambu 2013).

2.4.2. Prinsip Penggunaan Antibiotik Profilaksis

Terdapat beberapa *guideline* atau pedoman terapi yang menjelaskan terkait prinsip penggunaan antibiotik profilaksis khususnya pada pasien bedah caesar. *Guideline* atau pedoman terapi tersebut antara lain sebagai berikut.

2.4.2.1. World Health Organisation (WHO)

1. WHO *recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections* 2015

Menurut WHO (2015), konteks antibiotik profilaksis mengacu pada penggunaan antibiotik sebelum insisi atau selama bedah caesar tanpa adanya tanda-tanda klinis infeksi. Berdasarkan penelusuran bukti terhadap manfaat penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah caesar, WHO (2015) menyebutkan bahwa pemberian antibiotik profilaksis memiliki rekomendasi yang kuat pada pasien bedah caesar. *Guideline Development Group* (GDG) menekankan penggunaan antibiotik profilaksis yang paling sederhana dan pendek. Pemberian dosis tunggal tunggal dianggap memiliki efektivitas yang sebanding dengan dosis ganda. Dosis tunggal dapat dengan mudah diberikan sebelum atau selama bedah caesar.

a. Pilihan Antibiotik

Antibiotik golongan Penisilin dan Sefalosporin generasi pertama merupakan antibiotik yang relatif lebih murah daripada jenis lain, mudah diberikan, dan tersedia disemua rangkaian dengan kapasitas untuk melakukan bedah caesar.

b. Rute Pemberian

WHO (2015) merekomendasikan pemberian secara intravena.

c. Waktu Pemberian

Pada bedah caesar, antibiotik profilaksis dapat diberikan sebelum insisi kulit atau setelah penjepitan tali pusar. GDG menyebutkan terdapat bukti yang mendukung efektivitas antibiotik profilaksis setelah penjepitan tali pusar dalam mencegah morbiditas infeksi pasca bedah caesar. Pada saat sebelum insisi kulit, antibiotik profilaksis disarankan untuk diberikan 15-60 menit sebelum insisi. Namun untuk kasus bedah caesar darurat perlu diperhatikan karena waktu yang tersedia untuk memberikan antibiotik profilaksis mungkin terbatas

2. WHO *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A guide for midwives and doctors* 2017

a. Pilihan Antibiotik

Dosis tunggal antibiotik golongan Penisilin (Ampisilin) dan golongan Sefalosporin generasi pertama yaitu Sefazolin sebagai antibiotik profilaksis pilihan yang direkomendasikan oleh WHO (2017) untuk prosedur bedah caesar.

b. Dosis Pemberian

Dosis antibiotik profilaksis yang dianjurkan untuk pasien bedah caesar yaitu Ampisilin 2 g dan Sefazolin 1 g.

c. Rute Pemberian

Pemberian antibiotik profilaksis secara intravena direkomendasikan untuk pasien bedah caesar pada guideline terapi ini.

d. Waktu Pemberian

Pada bedah caesar, antibiotik profilaksis harus diberikan sebelum insisi kulit daripada intraoperatif setelah penjepitan tali pusat.

2.4.2.2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014

Rekomendasi untuk pemberian antibiotik profilaksis pada pasien bedah caesar tergolong “*highly recommended*” atau sangat direkomendasikan menurut guideline SIGN (2014).

1. Pilihan Antibiotik

Antibiotik yang dipilih untuk profilaksis harus mempertimbangkan pola resistensi lokal. Spektrum sempit serta harga yang lebih murah harus menjadi pilihan pertama untuk profilaksis selama operasi.

2. Pemilihan Dosis

Pemberian dosis tunggal antibiotik dengan waktu paruh yang cukup lama dianjurkan untuk mencapai aktivitas selama operasi.

3. Waktu dan Rute Pemberian

Menurut SIGN (2014), intravena antibiotik profilaksis harusnya diberikan ≤ 30 menit sebelum insisi kulit.

2.4.2.3. American Society Healthsystem Pharmacists (ASHP) 2013

1. Pilihan Antibiotik

Antibiotik profilaksis yang direkomendasikan menurut ASHP (2013) adalah dosis tunggal golongan Sefalosporin generasi I yaitu Sefazolin. Kombinasi antibiotik Klindamisin dan Gentamisin dapat diberikan sebagai alternatif pada pasien bedah caesar memiliki alergi terhadap β -laktam.

2. Waktu Pemberian

Antibiotik profilaksis disarankan diberikan sebelum insisi kulit.

2.4.2.4. Peraturan Menteri Kesehatan Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik Nomor 2406 Tahun 2011

1. Tujuan Pemberian Antibiotik Profilaksis pada Kasus Pembedahan

Pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pembedahan bertujuan mengurangi dan mencegah kejadian infeksi luka operasi (ILO). Selain itu, menurunkan angka morbiditas dan mortalitas setelah operasi, menghambat timbulnya resistensi flora normal serta meminimalkan biaya perawatan juga merupakan tujuan dari pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pembedahan.

2. Indikasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis

Berdasarkan kelas operasi, indikasi penggunaan antibiotik profilaksis yaitu pada operasi bersih dan bersih kontaminasi.

3. Dasar Pemilihan Jenis Antibiotik untuk Tujuan Terapi

- a. Sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus bersangkutan.
- b. Spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri.
- c. Toksisitas rendah.
- d. Tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi.
- e. Bersifat bakterisidal.
- f. Harga terjangkau.

4. Rute Pemberian Antibiotik Profilaksis

Pemberian antibiotik profilaksis dilakukan secara intravena dan dianjurkan diberikan secara intravena drip untuk menghindari risiko yang tidak diinginkan.

5. Waktu Pemberian Antibiotik Profilaksis

Pemberian antibiotik profilaksis dilakukan ≤ 30 menit sebelum kulit dibedah dan ideal diberikan pada saat induksi anestesi.

6. Dosis Pemberian Antibiotik Profilaksis

Pemberian antibiotik dengan dosis yang cukup tinggi diperlukan untuk menjamin kadar puncak serta dapat berdifusi dalam jaringan dengan baik. Pada jaringan target operasi kadar antibiotik harus mencapai kadar hambat minimal hingga 2 kali lipat kadar terapi.

7. Durasi Pemberian Antibiotik Profilaksis

Durasi atau lama waktu pemberian adalah dosis tunggal. Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi perdarahan lebih dari 1500 ml atau jika operasi berlangsung lebih dari 3 jam (Kemenkes, 2011).

2.5. Evaluasi Penggunaan Obat

Penggunaan obat yang tidak rasional dapat membahayakan karena dapat menimbulkan pengobatan kurang efektif dan efisien seperti risiko efek samping dan tingginya biaya pengobatan. Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan masalah global. Penggunaan antibiotik secara tidak rasional dapat berdampak serius karena dapat menyebabkan resistensi kuman yang meningkat pesat di seluruh dunia dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna, juga tingginya biaya yang terbuang percuma untuk tambahan biaya pengobatan per tahun. Dengan demikian, perlu ditegakkan penggunaan obat yang rasional guna menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau (Kemenkes, 2011).

Berdasarkan Modul Penggunaan Obat Rasional (Kemenkes, 2011), penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria sebagai berikut.

1. Tepat diagnosis
2. Tepat indikasi penyakit
3. Tepat pemilihan obat
4. Tepat dosis
5. Tepat interva waktu pemberian
6. Tepat lama Pemberian
7. Waspada terhadap efek samping
8. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau
9. Tepat informasi
10. Tepat tindak lanjut
11. Tepat penyerahan obat (*dispensing*)

2.6. Rumah Sakit

Menurut WHO (*World Health Organization*), rumah sakit adalah bagian integral dari suatu organisasi sosial dan kesehatan dengan fungsi menyediakan pelayanan paripurna (komprehensif), penyembuhan penyakit (kuratif) dan pencegahan penyakit (preventif) kepada masyarakat. Rumah sakit juga merupakan pusat pelatihan bagi tenaga kesehatan dan pusat penelitian medic (Pangerapan *et al*, 2018).

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit mendefinisikan rumah Sakit sebagai institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Kemenkes, 2016).